Aus dem Institut für Anthropologie und Humangenetik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Horst Ritter

Zur Populationsgenetik des Transferrin-Systems bei Macaca irus (CUVIER, 1818) und Cercopithecus aethiops (LINNAEUS, 1758)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gudrun Elisabeth Nebinger, geb. Weituschat
Nordhausen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0035

Aus dem Institut für Anthropologie und Humangenetik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Horst Ritter

Zur Populationsgenetik des Transferrin-Systems bei Macaca irus (CUVIER, 1818) und Cercopithecus aethiops (LINNAEUS, 1758)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gudrun Elisabeth Nebinger, geb. Weituschat
Nordhausen

1980

Dekan:	Professor Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. J. Schmitt
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H.-J. Gerth

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Für Liselotte

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
B. MATERIAL UND METHODIK	6
1. Material	6
2. Methodik	9
C. ERGEBNISSE	11
1. Phänotypen-Frequenzen bei macaca irus, Gesamtergebnis	11
2. Phänotypen-Frequenzen bei macaca irus, einzelne Gruppen	13
3. Allel-Frequenzen bei Macaca irus, Gesamtergebnis	21
4. Allel-Frequenzen bei Macaca irus, einzelne Gruppen	22
5. Befunde bei Cercopithecus aethiops	23
6. Elektrophoretische Trennungen	23
D. DISKUSSION	24
E. ZUSAMMENFASSUNG	33
F. LITERATURVERZEICHNIS	34
G. ANHANG (Abbildungen)	39

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die elektrophoretische Untersuchung der Serumproteine subhumaner Primaten hat besonderes Interesse gefunden, nachdem es SMITHIES 1955 mit Hilfe der Stärkegel-Technik gelungen war, die Serumproteine des Menschen viel weitgehender zu trennen, als dies mit den bis dahin gebräuchlichen Trägern (Papier u.a.) möglich war. Er konnte zunächst qualitative Unterschiede nachweisen, die auf einer unterschiedlichen Anordnung der Haptoglobine, einer Teilfraktion der $alpha_2$-Globuline, beruhen. Später entdeckte er eine weitere genetisch determinierte Variabilität im Bereich des beta-Globulins. Er fand zunächst langsamere (SMITHIES, 1957) dann schnellere Varianten (SMITHIES, 1958) dieser Proteinfraktion. Homozygote Phänotypen waren jeweils durch eine Bande gekennzeichnet, heterozygote Phänotypen durch zwei Proteinzonen (HORSFALL und SMITHIES, 1958). Die beobachteten Unterschiede betrafen das Transferrin (SMITHIES und HILLER, 1959), das eine wesentliche Komponente der beta-Globulin-Fraktion bildet und, wie autoradiographische Untersuchungen gezeigt haben, dem Eisentransport im Serum dient (GIBLETT et al., 1959).

Die von SMITHIES (1955) eingeführte Stärkegel-Elektrophorese, eine Elektrophorese mit Molekularsiebeffekt, erwies sich als besonders geeignet für populationsgenetische Untersuchungen. Die Einführung dieser Methode hat eine neue Epoche in der Populationsgenetik eingeleitet.

Bei allen hominiden Populationen erwies sich der Phänotyp Tf C als weitaus am häufigsten. Bei Europiden wurden zunächst neben dem Tf C in seltenen Fällen in der Elektrophorese schneller wandernde B-Transferrine gefunden (HARRIS et al., 1960), bei Afrikanern langsamer wandernde D-Transferrine (BARNICOT et al., 1960), bei Asiaten sowohl B- als auch D-Transferrine (PARKER und BEARN, 1961). Später vorgenommene populationsgenetische Untersuchungen zeigten, daß auch in europiden Populationen langsam wandernde Tf-D-Varianten vorkommen, allerdings mit sehr geringer Frequenz. Die Untersuchungen von KURZ und RITTER (1972) an 423 Familien mit 805 Kindern aus dem südwestdeutschen Raum ergaben für das Allel Tf^{B}_{2} eine Frequenz von 0,010 und für das Allel Tf^{D}_{1} eine Frequenz von 0,001. Die Aufspaltungsverhältnisse in den Familien waren formalgenetisch im Einklang mit einem Drei-Allele-Modell.

Die unterschiedlichen elektrophoretischen Wandergeschwindigkeiten der Transferrin-Varianten konnten auf Aminosäuresubstitutionen zurückgeführt werden, die eine Ladungsänderung an der Oberfläche der Moleküle bedingen, so beim Tf B_2 auf den Austausch Gly-Glu (WANG et al., 1966), beim Tf D_1 auf den Austausch Gly-Asp (WANG and SUTTON, 1965).

Schon bald nach der Entdeckung der genetisch determinierten Variabilität der Transferrine beim Menschen wurden auch bei subhumanen Primaten entsprechende Untersuchungen durchgeführt.

So konnten LAI und KIRK (1960) bei 49 Individuen der Spezies Macaca irus 5 verschiedene Transferrin-Varianten nachweisen, GALLANGO und ARENDS (1960) bei 2 Individuen 2 verschiedene Transferrin-Varianten. BECKMAN et al. (1960) fanden bei 36 Individuen der gleichen Spezies ebenfalls 5 verschiedene Transferrin-Varianten, BECKMAN et al. (1961) bei weiteren 10 Individuen 2 Varianten. Weitere populationsgenetische Daten wurden von GOODMAN et al. (1965) - 167 Individuen, 8 Varianten -, JOLLY und BARNICOT (1966) - 196 Individuen, 6 Varianten -, ISHIMOTO et al. (1967) - 28 Individuen, 5 Varianten -,

TOYOMASU und ISHIMOTO (1969) - 174 Individuen, 9 Varianten - und LAI (1972) - 179 Individuen, 8 Varianten - vorgelegt. Die Spezies Cercopithecus aethiops wurde von COPPENHAVER und BUETTNER-JANUSCH (1970) hinsichtlich ihrer Transferrine geprüft. Sie untersuchten 32 Individuen; diese zeigten den gleichen Phänotyp.

Unglücklicherweise benutzten die genannten Autoren eine recht unterschiedliche Nomenklatur. So benannten BECKMAN et al. (1960) die von ihnen nachgewiesenen fünf Transferrin-Varianten von Macaca irus analog zur Nomenklatur beim Menschen $Tf_{Mi}B_0$, B_1, B_2, C und D. GALLANGO und ARENDS (1960) bezeichneten die bei ihren vorwiegend an der Spezies Macaca mulatta vorgenommenen Untersuchungen vorgefundenen acht Transferrin-Varianten mit a, b, c, d, e, f, g und h in der Reihenfolge abnehmender elektrophoretischer Wandergeschwindigkeit - zwei dieser Tf-Varianten ließen sich auch bei den beiden Individuen der Spezies Macaca irus nachweisen -. LANGE und SCHMITT (1963), die ein breites Spektrum subhumaner Primaten bezüglich ihrer Transferrin-Phänotypen analysierten, kennzeichneten die schnell wandernden und außerhalb des Tf-Spektrums des Menschen liegenden Transferrin-Varianten der Cercopitheciden als Tf-A-Varianten. GOODMAN et al. (1965) cha-

rakterisierten die bei ihren Untersuchungen gefundenen Tf-Varianten mit A, B, C, D', D, E, F', F, G, H' und H in der Reihenfolge zunehmender elektrophoretischer Wandergeschwindigkeit. Ein ähnliches System benutzten TOYOMASU und ISHIMOTO (1969), jedoch war die Reihenfolge der Buchstaben bei ihnen umgekehrt. LAI (1972) führte ein weiteres Nomenklatur-System ein, er benannte die bei seinen Untersuchungen vorgefundenen Tf-Varianten in Anlehnung an BRAEND (1965) mit J, K, L, M, N, O, P, Q in der Reihenfolge abnehmender elektrophoretischer Wandergeschwindigkeit.

Die vorgelegte Arbeit zielt darauf ab, die intraspezifische Variabilität bei den Spezies Macaca irus und Cercopithecus aethiops im Transferrin-System zu ermitteln und mit entsprechenden bisher vorliegenden populationsgenetischen Daten zu vergleichen. Dabei erscheint es sinnvoll, auch populationsgenetische Daten anderer Macacen-Spezies in die Diskussion einzubeziehen und die Ursachen für unterschiedliche Transferrin-Allel-Frequenzen zu erörtern.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Material

Es wurden Seren von 420 Javaneraffen - Macaca irus (CUVIER, 1818) - und von 80 grünen Meerkatzen - Cercopithecus aethiops (LINNAEUS, 1758) - hinsichtlich ihrer Transferrin-Phänotypen untersucht. Herkunftsland der Javaneraffen war Malaysia; sie wurden aus Kuala Lumpur nach Frankfurt eingeflogen und von einem pharmazeutischen Unternehmen im Großraum Frankfurt als Versuchstiere gehalten. Die grünen Meerkatzen stammten aus Kenia; sie wurden von Nairobi nach Frankfurt eingeflogen und vom gleichen Unternehmen als Versuchstiere benutzt. Die 420 Javaneraffen lassen sich untergliedern. Vier Gruppen zu 80, 94, 40 und 108 Individuen stammten aus "Wildfängen". Bei zwei weiteren mit 74 und 24 Individuen handelte es sich um Zuchtgruppen, die auf malaysischen Wildfängen aufbauen. Die Einordnung dieser beiden Spezies im System der Primates ist aus der Tabelle 1 ersichtlich. Die systematischen Termini wurden bei FIEDLER (1956) entliehen. Die Seren wurden nach ihrer Gewinnung sofort eingefroren, später unter Einhalten der Kühlkette ins Institut gebracht und dort bis zur Untersuchung bei - 30° C gelagert.

Tab. 1: Klassifikation der untersuchten Primaten

- Primates LINNAEUS, 1758 -

Simiae HAECKEL, 1866[+)]

Catarrhina HEMPRICH, 1820

Cercopithecoidea SIMPSON, 1931

Cercopithecidae GRAY, 1821

Cercopithecinae BLANFORD, 1888

Macaca LACEPEDE, 1799

M. irus (CUVIER, 1818)[++)]
Javaneraffe, crab-eating macaque

Cercopithecus BRÜNNICH, 1772

C. aethiops (LINNAEUS, 1758)
Grüne Meerkatze, green monkey

+) Die übliche Gliederung der Primates in die beiden Subordines Prosimiae HAECKEL, 1866 und Simiae HAECKEL, 1866 kennzeichnet zwei Stufen verschieden hohen Evolutionsniveaus aber keine phyletischen Einheiten. Daher besteht in jüngerer Zeit vielfach die Tendenz, dieses Begriffspaar aufzugeben und eine Gliederung in zwei Subordines Strepsirhini GEOFFROY, 1812 - Lemuriformes, Lorisiformes - und Haplorhini POCOCK, 1918 - Tarsiiformes, Platyrhini, Catarrhini - vorzunehmen (STARCK, 1978).

++) Nach NAPIER und NAPIER (1967) ist die Speziesbezeichnung Macaca irus (CUVIER, 1818) zu ersetzen durch Macaca fascicularis RAFFLES, 1821, da nach Angaben von FOODEN (1964) letztere die früheste, eindeutige Bezeichnung für den Javaneraffen darstellt.

2. Methodik

Für die elektrophoretische Trennung der Serumproteine werden Stärkegele benutzt. Es werden jeweils 70 g hydrolysierte Stärke der Connaught Medical Research Laboratories (Toronto) in 500 ml Gelpuffer (0,052 M Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, 0,008 M Citronensäure, pH 8,2) suspendiert, 5 min gekocht und nach sorgfältigem Entgasen in PVC-Geltröge (220/170/8 mm) ausgegossen. Nach dem Erkalten der Gele werden im Abstand von 5,5 cm von der kathodischen Seite Schlitze gestanzt und mit Seren getränkte 0,34 mm starke Filterpapiere (Schleicher & Schüll, Nr. 2316, 10/8 mm) eingesetzt. Die Elektrodengefäße werden jeweils mit 500 ml Brückenpuffer (0,19 M Borsäure, 0,05 M Lithiumhydroxid, pH 8,6) beschickt. Die Kontakte zwischen Gel und Brückenpuffer werden mit doppelt gefalteten Filterpapieren (Schleicher & Schüll, Nr. 85781) - Kathode 8-fach, Anode 4-fach - hergestellt. Die elektrophoretischen Trennungen werden im Kühlschrank bei etwa + 4° C vorgenommen.

Stromverhältnisse und Elektrophoresedauer: Zu Beginn der Elektrophorese 50 mA (konstant), 300-400 V; nach zwei Stunden 35 mA (konstant), 350-500 V; Laufzeit 9-10 Stunden.

Ungefähr 30 min nach Beginn der Elektrophorese werden die Gele mit Plastikfolien abgedeckt, um ein Austrocknen zu vermeiden.

Nach der elektrophoretischen Auftrennung der Serumproteine werden diese 10 min lang mit Amidoschwarz 10B (Merck) - 0,5%ige Lösung in Methanol-Eisessig-Wasser (45:10:45 Vol.%) - angefärbt. Anschließend wird der nicht an Serumprotein gebundene Farbstoff mit Methanol-Eisessig-Wasser (45:10:45 Vol.%) eluiert.

Die Bezeichnung der verschiedenen Transferrin-Varianten erfolgt in Anlehnung an LANGE und SCHMITT (1963) und SCHMITT (1968, 1970). Sie werden mit dem Buchstaben A und zusätzlich mit arabischen Ziffern versehen, wobei die Variante mit der größten anodischen Wandergeschwindigkeit die Ziffer 1 erhält. Dieses Vorgehen steht in Einklang mit den Nomenklaturregeln, wie sie WEBB (1964) darlegt.

C. Ergebnisse

1. Phänotypen-Frequenzen bei Macaca irus, Gesamtergebnis

Die 420 bezüglich ihrer Transferrine untersuchten Javaneraffen - Macaca irus (CUVIER, 1818) - können 15 verschiedenen Phänotypen zugeordnet werden, den 4 homozygoten Phänotypen Tf A4, A6, A8 und A10, die jeweils durch eine Proteinbande gekennzeichnet sind, und den 11 heterozygoten Phänotypen Tf A4-2, A8-2, A10-2, A6-4, A8-4, A10-4, A8-6, A10-6, A10-8, A12-8 und A12-10, die jeweils durch zwei Proteinzonen charakterisiert sind. Typische elektrophoretische Auftrennungen der Transferrine werden in den Ablichtungen 1 bis 3 veranschaulicht. Die Frequenzen der beobachteten Transferrin-Phänotypen sind aus der Tabelle 2 zu ersehen.

Aufgrund dieser Frequenzen werden nach der Gen-Zählmethode die in der Tabelle 9 angegebenen Allel-Frequenzen errechnet.

Aus den ermittelten Allel-Frequenzen lassen sich die nach dem Hardy-Weinbergschen Gesetz zu erwartenden Frequenzen für die verschiedenen Phänotypen ermitteln.

Tab. 2. Tf-Phänotypen der Gesamtpopulation

Phänotyp	Beobachtung		Erwartung	
A	abs.	rel.%	abs.	rel.%
2			0.04	0.0091
4-2	1	0.24	0.44	0.1043
6-2			0.47	0.1111
8-2	6	1.43	5.53	1.3175
10-2	1	0.24	1.45	0.3447
12-2			0.04	0.0091
4	2	0.48	1.26	0.2999
6-4	1	0.24	2.68	0.6389
8-4	32	7.62	31.82	7.5754
10-4	10	2.38	8.32	1.9818
12-4			0.22	0.0522
6	2	0.48	1.43	0.3403
8-6	36	8.57	33.89	8.0694
10-6	8	1.90	8.87	2.1111
12-6			0.23	0.0555
8	201	47.85	200.93	47.8403
10-8	101	24.04	105.13	25.0317
12-8	2	0.48	2.77	0.6587
10	15	3.57	13.75	3.2744
12-10	2	0.48	0.72	0.1723
12			0.01	0.0023

Ein Vergleich dieser Werte mit den beobachteten Frequenzen gestattet die Tabelle 2. Mit der chi^2 - Methode wird die Signifikanz der Abweichungen zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten geprüft. Die Zahl der Freiheitsgrade beträgt 5; das entsprechende p liegt zwischen 0,3 und 0,2; die Abweichungen liegen somit weit innerhalb des Bereichs der möglichen Zufallsabweichungen.

2. Phänotypen-Frequenzen bei Macaca irus, einzelne Gruppen

Die korrespondierenden Werte für die Javaneraffen-Gruppen I - IV, die aus Wildfängen stammen, werden in den Tabellen 3 - 6 und 10 aufgeführt, die korrespondierenden Werte für die beiden Zuchtgruppen, die auf malaysischen Wildfängen aufbauen, in den Tabellen 7, 8 und 10.

Die in den chi^2 - Testen für die einzelnen Gruppen ermittelten Abweichungen sind aus der Tabelle 10 zu ersehen. Sie liegen bei den Gruppen I - IV im Bereich der möglichen Zufallsabweichungen. Bei der Gruppe V stimmen die berechneten Erwartungswerte weniger gut überein; die Abweichung liegt außerhalb des als zufällig Anzunehmenden

(da die verwandtschaftlichen Beziehungen innerhalb dieser Gruppe nicht bekannt sind, muß auf eine spätere Erörterung der Ursachen verzichtet werden). Bei der Gruppe VI handelt es sich um eine Zuchtgruppe, bestehend aus vier Männern, zehn Müttern und zehn durch Kaiserschnitt entwickelte Feten. Beobachtungs- und Erwartungswerte stimmen gut überein; die Abweichungen liegen im Bereich der möglichen Zufallsabweichungen. Der Erbgang steht im Einklang mit dem formalgenetischen Modell.

Tab. 3. Tf-Phänotypen der Subpopulation I

Phänotyp	Beobachtung		Erwartung	
A	abs.	rel.%	abs.	rel.%
2			0.01	0.0156
4-2			0.15	0.1875
6-2			0.11	0.1406
8-2	2	2.50	1.36	1.7031
10-2			0.35	0.4375
12-2				
4	2	2.50	0.45	0.5625
6-4	1	1.25	0.68	0.8437
8-4	5	6.25	8.17	10.2187
10-4	2	2.50	2.10	2.6250
12-4				
6			0.25	0.3164
8-6	5	6.25	6.13	7.6641
10-6	3	3.75	1.58	1.9688
12-6				
8	40	50.00	37.13	46.4102
10-8	17	21.25	19.08	23.8438
12-8				
10	3	3.75	2.45	3.0625
12-10				
12				

Tab. 4. Tf-Phänotypen der Subpopulation II

Phänotyp	Beobachtung		Erwartung	
A	abs.	rel.%	abs.	rel.%
2			0.02	0.0255
4-2			0.14	0.1528
6-2			0.16	0.1698
8-2	2	2.13	2.09	2.2239
10-2	1	1.06	0.56	0.5942
12-2				
4			0.21	0.2292
6-4			0.48	0.5093
8-4	7	7.45	6.27	6.6715
10-4	2	2.13	1.68	1.7825
12-4				
6			0.27	0.2829
8-6	9	9.57	6.97	7.4129
10-6	1	1.06	1.86	1.9806
12-6				
8	45	47.87	45.64	48.5541
10-8	23	24.47	24.39	25.9449
12-8				
10	4	4.26	3.26	3.4659
12-10				
12				

Tab. 5. Tf-Phänotypen der Subpopulation III

Phänotyp	Beobachtung		Erwartung	
A	abs.	rel.%	abs.	rel.%
2				
4-2				
6-2				
8-2				
10-2				
12-2				
4			0.22	0.5625
6-4			0.37	0.9375
8-4	5	12.50	4.57	11.4375
10-4	1	2.50	0.60	1.5000
12-4				
6			0.16	0.3906
8-6	5	12.50	3.82	9.5313
10-6			0.50	1.2500
12-6				
8	22	55.00	23.26	58.1406
10-8	7	17.50	6.10	15.2500
12-8				
10			0.40	1.0000
12-10				
12				

Tab. 6. Tf-Phänotypen der Subpopulation IV

Phänotyp	Beobachtung		Erwartung	
A	abs.	rel.%	abs.	rel.%
2			0.01	0.0086
4-2			0.09	0.0857
6-2			0.11	0.1029
8-2	2	1.85	1.34	1.2431
10-2			0.41	0.3772
12-2			0.03	0.0257
4			0.23	0.2143
6-4			0.56	0.5144
8-4	10	9.26	6.71	6.2157
10-4	2	1.85	2.04	1.8862
12-4			0.14	0.1286
6	1	0,93	0.33	0.3087
8-6	8	7.40	8.06	7.4589
10-6	2	1.85	2.44	2.2634
12-6			0.17	0.1543
8	47	43.52	48.67	45.0638
10-8	28	25.93	29.54	27.3491
12-8	1	0.93	2.01	1.8647
10	5	4.63	4.48	4.1495
12-10	2	1.85	0.61	0.5659
12			0.02	0.0193

Tab. 7. Tf-Phänotypen der Subpopulation V

Phänotyp	Beobachtung		Erwartung	
A	abs.	rel.%	abs.	rel.%
2			0.01	0.0046
4-2	1	1.35	0.06	0.0822
6-2			0.07	0.1010
8-2			0.68	0.9222
10-2			0.17	0.2283
12-2			0.01	0.0091
4			0.27	0.3698
6-4			0.67	0.9040
8-4	5	6.76	6.14	8.2999
10-4	3	4.05	1.52	2.0544
12-4			0.06	0.0822
6	1	1.35	0.41	0.5524
8-6	7	9.46	7.51	10.1442
10-6	2	2.70	1.86	2.5110
12-6			0.07	0.1010
8	37	50.00	34.46	46.5713
10-8	14	18.92	17.06	23.0551
12-8	1	1.35	0.68	0.9222
10	3	4.05	2.11	2.8534
12-10			0.17	0.2283
12			0.01	0.0044

Tab. 8. Tf-Phänotypen der Subpopulation VI

Phänotyp	Beobachtung		Erwartung	
A	abs.	rel.%	abs.	rel.%
2				
4-2				
6-2				
8-2				
10-2				
12-2				
4				
6-4				
8-4				
10-4				
12-4				
6			0.04	0.1737
8-6	2	8.33	1.42	5.9032
10-6			0.50	2.0835
12-6				
8	10	41.67	12.04	50.1731
10-8	12	50.00	8.50	35.4165
12-8				
10			1.50	6.2500
12-10				
12				

Tab. 9. 3. Transferrin-Allel-Frequenzen bei Macaca irus, Gesamtergebnis (n = 420)

Tf^{a_2}	0.009
Tf^{a_4}	0.055
Tf^{a_6}	0.058
Tf^{a_8}	0.692
$Tf^{a_{10}}$	0.181
$Tf^{a_{12}}$	0.005

$chi^2 = 6.98$; $df = 5$; $0,3 - p - 0,2$

Tab. 10. 4. Transferrin-Allel-Frequenzen bei Macaca irus, einzelne Gruppen

	I n=80	II n=94	III n=40	IV n=108	V n=74	VI n=24
Tf^{a_2}	0.01	0.01		0.01	0.01	
Tf^{a_4}	0.07	0.05	0.08	0.05	0.06	
Tf^{a_6}	0.06	0.05	0.06	0.06	0.07	0.04
Tf^{a_8}	0.68	0.70	0.76	0.67	0.68	0.71
$Tf^{a_{10}}$	0.18	0.19	0.10	0.20	0.17	0.25
$Tf^{a_{12}}$				0.01	0.01	
chi^2	9,95	3,02	2,12	9,02	20,82	4,56
df	4	4	3	5	5	2
p	0.04	0.60	0.60	0.20	0.002	0.20
	0.03	0.50	0.50	0.10	0.001	0.10

5. Befunde bei Cercopithecus aethiops

Die hinsichtlich ihrer Transferrine untersuchten grünen Meerkatzen - Cercopithecus aethiops (LINNAEUS, 1758) - zeigen den gleichen homozygoten Phänotyp, der im Vergleich mit Macaca als Tf A7 einzuordnen ist und durch eine Proteinbande charakterisiert wird.

6. Elektrophoretische Trennungen

In den Abbildungen 1 - 3 werden die elektrophoretischen Positionen der Transferrine des Japanischen oder Rotgesichtmakaken - Macaca fuscata (BLYTH, 1875) - und des Mandrills - Papio sphinx (LINNAEUS, 1758) - eingefügt, da diese als Referenzen bei der Zuordnung anderer Transferrine gut geeignet erscheinen.

D. DISKUSSION

Der weitreichenden Einförmigkeit im Transferrin-System bei Homo und Cercopithecus steht eine auffallend große Vielgestaltigkeit im Transferrin-System bei Macaca gegenüber. Die Ursachen für diese Unterschiede, insbesondere für die außerordentlich wechselnden Transferrin-Allel-Frequenzen innerhalb der Makaken-Reihe, sollen im Folgenden aus populationsgenetischer Sicht erörtert werden.

Generell gilt für die Serumproteine die klassische Regel: Im Durchschnitt existieren pro Strukturgenlokus etwa fünf verschiedene Allele. In den meisten Fällen können jedoch innerhalb einer Population nur wenige dieser Allele ausbalanciert werden, und sehr viele solcher Allele erlangen nur Seltenheitswert.

Die Evolution ist die Folge des Zusammenwirkens verschiedener Kräfte, die teilweise für sich allein, vor allem aber in ihrer Kombination, die Allel-Frequenzen in einer Population abändern. Diese Kräfte sind im wesentlichen Mutation, Isolation, Migration, Gendrift, Schwankungen in der Populationsgröße und Selektion.

Vorab soll zunächst die Bedeutung der Selektion erörtert werden, die seit DARWIN bevorzugt zur Erklärung evolutiver Prozesse herangezogen wird, die aber nach den neueren Erkenntnissen aus jüngerer Zeit in ihrer Bedeutung weit geringer eingeschätzt wird. Die Selektion greift an den jeweiligen Leistungen an. Individuen mit ungünstigen Leistungen haben durch frühen Tod oder geringere Fruchtbarkeit eine geringere Chance, ihre Gene auf die nachfolgende Generation weiterzugeben. Derartige Gene werden daher aus der Population eliminiert, das Gengefüge ändert sich. Diese Annahme ist schlüssig, zieht aber nicht die nachfolgenden Argumente in Betracht, die gegen eine hohe Bewertung der Selektion sprechen. Die Zahl der nachweisbaren Polymorphismen ist größer als die Zahl, die - bei dem sehr kleinen Selektionskoeffizienten von 1-2 % (Stern, 1968) - durch Selektion tatsächlich auch in der Population gehalten werden kann. Zudem können Selektionsprozesse überhaupt erst wirksam werden, wenn ein seltenes Allel die kritische Grenze von 10 % übersprungen hat. Eine solch starke Anreicherung von Neumutanten ist aber nur durch Isolation möglich. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß von Änderungen im Gengefüge sind wohl mehr von Faktoren ab-

hängig, die in kurzer Zeit Genfrequenzen radikal ändern können. Dies wird ermöglicht durch Schwankungen der Populationsgröße, Isolationsvorgänge und Gendrift. Schwankungen der Populationsgröße können Evolutionsprozesse verlangsamen, aber auch entscheidend beschleunigen. Ermöglicht wird die Speziation erst durch die Aufspaltung einer Population in Fortpflanzungsgemeinschaften. Erst wenn die Panmixie unterbunden wird, eröffnen sich die Möglichkeiten einer Fortpflanzungsgemeinschaft, sich zu einer neuen Population mit einem ihr eigenen Gengefüge weiterzuentwickeln. Die Abspaltung einer zunächst kleinen Fortpflanzungsgemeinschaft, die aus einer kleinen Zahl mehr oder minder blutsverwandter Individuen besteht, kann eine wichtige, grundlegende Konsequenz haben: es können bislang seltene genetische Varianten zufällig sehr zahlreich werden. Überschreitet die Genfrequenz für eine derartige Variante die kritische Schwelle von 10 %, so sind die Voraussetzungen für das Entstehen eines balancierten Polymorphismus erfüllt. Unterhalb dieser Schwelle können sich nämlich bei multipel-allelen Systemen keine Gleichgewichtsbedingungen für die verschiedenen Allele eines Systems einstellen (RITTER, 1977).

Die Voraussetzungen dafür, daß sich eine weitreichende Vielgestaltigkeit im Transferrin-System etablieren konnte, scheinen bei Macaca vorgelegen zu haben und vorzuliegen. Dabei dürfte jedoch ein wesentlicher Unterschied zwischen Spezies und deren Populationen, die Festlandbewohner sind, und solchen, die Inseln besiedeln, vorzuliegen. Dies zeigt recht eindrucksvoll das Kladogramm in Abbildung 4, das auf den in den Tabellen 11 und 12 aufgeführten Transferrin-Allel-Frequenzen basiert. Die Tabelle 13 zeigt ergänzend ein Vergleich der Nomenklatur nach GOODMAN (1968) und LAI (1972) mit der eigenen. In der Abbildung werden die Transferrin-Allel-Frequenzen verschiedener Javaneraffen-Populationen - Macaca irus (CUVIER, 1818) - aufgeführt. Bei der Population (a) handelt es sich um Bewohner der Philippinen, bei der Population (b) um solche aus Thailand und bei den Populationen (c), (d) und (e) um malaysische Populationen. Bei der Inselpopulation (a) liegt eine sehr hohe Frequenz für Tf^{a_8} vor und eine nur geringe Frequenz für ein zweites Allel, $Tf^{a_{10}}$. Hingegen liegt bei den Festlandsbewohnern (b-e) multiple Allelie (6-8 Allele) vor. Das gleiche gilt für Rhesusaffen - Macaca mulatta (ZIMMERMANN, 1780) -,

Schweinsaffen oder Löwenmakaken - Macaca nemestrina (LINNAEUS, 1766) - und Bärenmakaken - Macaca speziosa (CUVIER, 1825) - , die ebenfalls das Festland besiedeln. Im Gegensatz hierzu, scheint beim Japanischen oder Rotgesichtsmakaken - Macaca fuscata (BLYTH, 1875) - , einem Inselbewohner, das Allel Tf^{a_5} fixiert zu sein.

Interessant erscheinen auch die wechselnden Allel-Frequenzen. So besitzt beim Rhesusaffen $Tf^{a_{10}}$ die höchste Frequenz, neben Tf^{a_8}. Bei den Javaneraffen-Populationen sind die Frequenzen für Tf^{a_8} am höchsten, neben $Tf^{a_{10}}$. Beim Schweinsaffen oder Löwenmakaken besitzt ebenfalls Tf^{a_8} die höchste Frequenz, neben Tf^{a_4}. Für den Bärenmakaken scheinen hohe Frequenzen für Tf^{a_3} und Tf^{a_6} charakteristisch zu sein. Diese beachtlichen Unterschiede in den Allel-Frequenzen können nur erklärt werden, wenn Isolationsprozesse und Gendrift sich in hohem Maße auswirken konnten und können. Dabei ist einzuräumen, daß Isolation aus inneren (sozialen) oder äußeren (ökologischen) Gründen erfolgt sein kann. Besonders nachhaltig könnte sich eine über längere Zeiträume bestehende geographische Isolation ausgewirkt haben. Letztere dürfte, weil sie die Möglichkeit einer Migration unterbindet,

für die beachtlichen Unterschiede zwischen Festland- und Insel-Populationen verantwortlich sein.

Es müssen noch weitere Faktoren eine Rolle spielen, die in den sozialen Strukturen und in Verhaltensweisen zu suchen sind, will man die Unterschiede zwischen Macaca (als Vertreter des Tribus Papionini) und Cercopithecus (als Vertreter des Tribus Cercopithecini) erklären. Die Papionini sind organisiert in "multi-male troops, usully of quite large numbers", die Cercopithecini leben in "small troops consisting of a single adult male and several adult females" (STRUHSAKER, 1969). Möglicherweise bestehen bei Cercopithecus aus inneren Gründen (soziale Struktur und Verhaltensweisen) für Neumutanten geringere Aussichten, die kritische Grenze von 10 % zu übersteigen und im Gengefüge manifest zu werden.

Tab. 11. Vergleich der Transferrin-Allel-Frequenzen von Macaca irus

	GOODMAN (1968)			LAI (1972)	eigenes Ergebnis
	a n=99	b n=20	c n=86	d n=179	e n=420
A1					
A2			0.023	0.009	0.009
A3		0.075	0.025	0.137	
A4		0.050	0.006	0.092	0.055
A5		0.025			
A6		0.075	0.064	0.084	0.058
A7		0.025			
A8	0.995	0.400	0.686	0.405	0.692
A9			0.006		
A10	0.005	0.275	0.157	0.212	0.181
A11		0.075	0.006	0.039	
A12				0.022	0.005

Tab. 12. Vergleich der Transferrin-Allel-Frequenzen von Macaca irus mit anderen Macaca-Spezies

	M. mulatta n=97	M. nemestrina n=24	M. speciosa n=35	M. fuscata n=10	M. irus+) n=420
A1					
A2	0.031				0.009
A3			0.586		
A4	0.119	0.312			0.055
A5	0.046	0.167		1.000	
A6	0.005		0.400		0.058
A7	0.072				
A8	0.217	0.416			0.692
A9	0.010				
A10	0.454	0.105	0.014		0.181
A11	0.036				
A12	0.010				0.005

+) eigenes Ergebnis

Tab. 13. Gegenübersteilung der Transferrin-Allel-Benennung

GOODMAN (1968)	LAI (1972)	eigene
		Tf^{a_1}
Tf^{H}	Tf Mi^{j}	Tf^{a_2}
$Tf^{H'}$	Tf Mi^{k}	Tf^{a_3}
Tf^{G}	Tf Mi^{l}	Tf^{a_4}
Tf^{F}		Tf^{a_5}
$Tf^{F'}$	Tf Mi^{m}	Tf^{a_6}
Tf^{E}		Tf^{a_7}
Tf^{D}	Tf Mi^{n}	Tf^{a_8}
$Tf^{D'}$		Tf^{a_9}
Tf^{C}	Tf Mi^{o}	$Tf^{a_{10}}$
Tf^{B}	Tf Mi^{p}	$Tf^{a_{11}}$
Tf^{A}	Tf Mi^{q}	$Tf^{a_{12}}$

E. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden bei 420 Javaneraffen, Macaca irus (Cuvier, 1818), und 80 grünen Meerkatzen, Cercopithecus aethiops (LINNAEUS, 1758), im Transferrin-System populationsgenetische Daten erhoben und das Ausmaß der intraspezifischen Variabilität ermittelt.

Der weitreichenden Einförmigkeit im Transferrin-System bei Homo und Cercopithecus steht eine auffallend große Vielgestaltigkeit im Transferrin-System bei Macaca gegenüber. Die Ursachen für diese Unterschiede, insbesondere für die außerordentlich wechselnden Transferrin-Allel-Frequenzen innerhalb der Makaken-Reihe, werden aus populationsgenetischer Sicht erörtert.

Als mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Transferrin-Allel-Frequenzen werden Isolation, Migration, Gendrift und Unterschiede in den Populationsgrößen und -strukturen diskutiert. Selektionsvorgänge dürften auch im Transferrin-System nur von untergeordneter Bedeutung sein.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Barnicot, N.A.; Garlick, J.P. and Roberts, D.F.: Haptoglobin and transferrin inheritance in northern Nigerians. Ann. hum. Genet. 24, 171-183 (1960).

2. Beckman, L.; Hirschfeld, J., and Söderberg, U.: Transferrin variations in sera of Macaca irus. Acta path. microbiol. Scand. 51, 132-140 (1960).

3. Beckman, L.; Holmgren, G.; Mäkelä, and Lehtovaara, R.L.: Serum protein variations in monkeys. Acta genet. 11, 126-132 (1961).

4. Braend, M.: Nomenclature of polymorphic protein systems. Nature 206, 1067 (1965).

5. Coppenhaver, D. and Buettner-Janusch, J.: Transferrins of Cercopithecinae. Folia primat. 13, 23-34 (1970).

6. Fiedler, W.: Übersicht über das System der Primates. In: Primatologia. Vol. I, 1-266, Karger, Basel/ New York 1956.

7. Fooden, J.: Rhesus and crab-eating macaques: intergradation in Thailand. Science 143, 363-365 (1964).

8. Gallango, M.L. et Arends, T.: Les groupes de Trans chez le singe. Rev. franc. Etudes clin. biol. 5, 826-830 (1960).

9. Giblett, E.R.; Hickman, C.A., and Smithies, O.: Serum transferrins. Nature 183, 1589-1590 (1959).

10. Goodman, M.: Evolution of the catarrhine primates at the macromolecular level. In: Primates in Medicine, Vol 1, 10-26, Karger, Basel/New York 1968.

11. Goodman, M.; Kalkarni, A.; Poulik, E., and Reklys, E.: Species and geographic differences in transferrin polymorphism of macaques. Science 147, 884-886 (1965).

12. Harris, H.; Lawlwer, S.D.; Robson, E.B. and Smithies, O.: The occurence of two unusual serum protein phenotypes in a single pedigree. Ann. hum. Genet. 24, 63-67 (1960).

13. Horsfall, W.R. and Smithies, O.: Genetic control of some human serum beta-globulins. Science 128, 35 (1958).

14. Ishimoto, G.; Toyomasu, T., and Uemura, K.: Serum transferrins of Japanese macaques. Comparison with other species of monkeys. Primates 8, 29-34 (1967).

15. Jolly, C.J. and Barnicot, N.A.: Serum and red-cell protein variations of the Celebes black ape. Folia primat. 4, 206-220 (1966).

16. Kurz, G. und Ritter, H.: Zur formalen Genetik der Transferrine. Z. Rechtsmedizin 71, 91-93 (1972).

17. Lai, L.Y.C.: Transferrins in Macaca irus. Folia primat. 17, 193-201 (1972).

18. Lai, L.Y.C. and Kirk, R.L.: Beta-globulin variants in two species of monkeys. Nature 188, 673-674 (1960).

19. Lange, V. und Schmitt, J.: Das Serumeiweissbild der Primaten unter besonderer Berücksichtigung der Haptoglobine und Transferrine. Folia primat. 1, 208-250 (1963).

20. Napier, J.R. and Napier, P.H.: A handbook of living primates. Academic press London/New York (1967).

21. Parker, W.C. and Bearn, A.G.: Haptoglobin and transferrin variation in humans and primates. Two new transferrins in Chinese and Japanese populations. Ann. hum. Genet. 25, 227-241 (1961).

22. Ritter, H.: Humangenetik. Grundlagen-Erkenntnisse-Entwicklungen. Herder, Freiburg/Basel/Wien 1977.

23. Schmitt, J.: Immunbiologische Untersuchungen bei Primaten. Ein Beitrag zur Evolution der Blut- und Serumgruppen. Biol. Primatol. 8, 1-148 (1968).

24. Schmitt, J.: Die Blut- und Serumgruppen der Primaten. Eine evolutionsgenetische Betrachtung. Humangenetik 8, 261-279 (1970).

25. Smithies, O.: Zone elektrophoresis in starch gels: group variations in the serum proteins of normal adults. Biochem. J. 61, 629-641 (1955).

26. Smithies, O.: Variations in human serum beta-globulins. Nature 180, 1482-1483 (1957).

27. Smithies, O.: Third allele at the serum beta-globulin locus in humans. Nature 181, 1203-1204 (1958).

28. Smithies, O. and Hiller, O.: The genetic control of transferrins in humans. Biochem. J. 72, 121-126 (1959).

29. Stark, D.: Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere auf evolutionsbiologischer Grundlage. Bd. 1, Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1978.

30. Stern, C.: Grundlagen der Humangenetik, Fischer, Stuttgart 1968.

31. Struhsacker, T.T.: Correlates of ecology and social organization among african cercopithecines. Folia primat. 11, 80-118 (1969).

32. Toyomasu, T. and Ishimoto, G.: Transferrin gene distrbutions in Macaca irus from two different local populations. J. anthrop. Soc., Nippon 77, 260-266 (1969).

33. Wang, A., Sutton, H.E.: Human transferrins C and D_1: Chemical difference in a peptide. Science 149, 435 (1965).

34. Wang, A., Sutton, H.E. and Riggs, A.: A chemical difference between human transferrins B_2 and C. Amer. J. hum. Genet. 18, 454 (1966).

35. Webb, E.C.: Nomenclature of multiple Enzyme forms. Nature 203, 821 (1964).

G. ANHANG

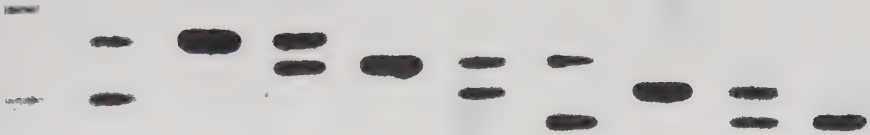


Abb.1. Transferrin-Phänotypen von M.irus.
Tf A8-2, Tf A8-4, Tf A4, Tf A6-4, Tf A6,
Tf A8-6, Tf A10-6, Tf A8, Tf A10-8 und Tf A10

Abb.2. Transferrin-Phänotypen von M.irus im
Vergleich mit Referencen.
Tf A1 (P.sphinx), Tf A8-1 (M.irus), Tf A3
(M.silenus), Tf A8-4 (M.irus), Tf A5
(M.fuscata), Tf A6-4 (M.sylvana), Tf A7
(C.aethiops), Tf A8-6 (M.irus), Tf A11
(P.papio) und Tf A10-8 (M.irus).

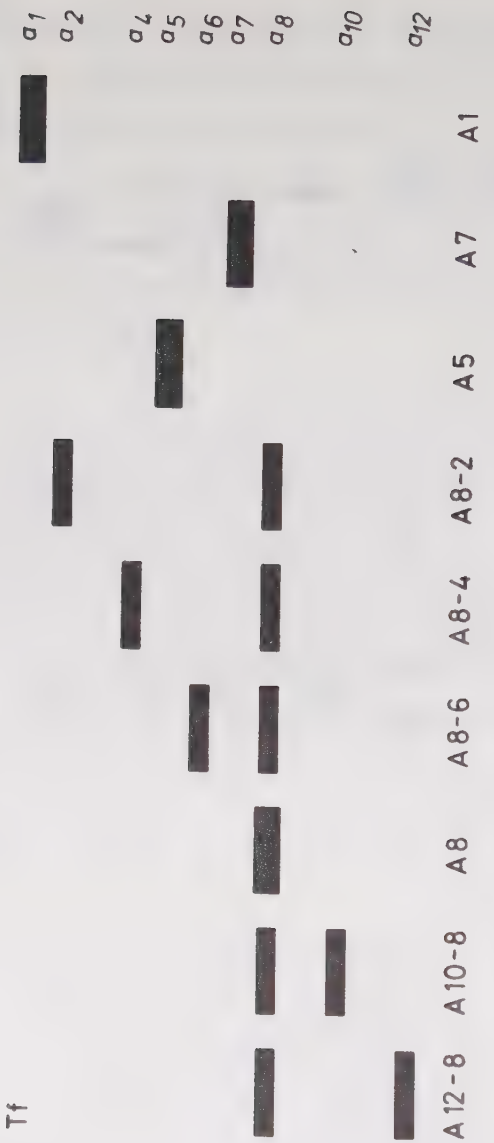
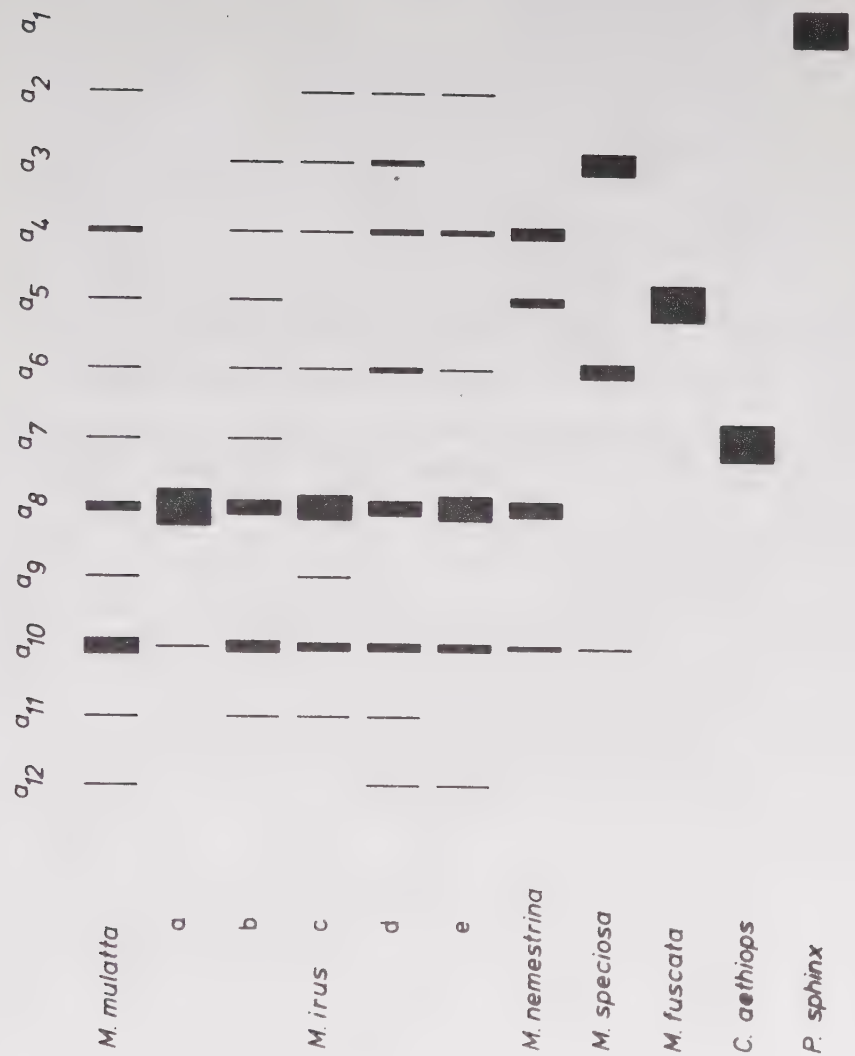


Abb.3. Spektrum der Transferrin-Phänotypen bei Cercopitheciden

Abb.4. Spektrum der Transferrin-Allel-Frequenzen bei Cercopitheciden



Für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die zeitraubende und großzügige Unterstützung bei den praktischen Untersuchungen und der theoretischen Ausarbeitung danke ich Herrn Professor Dr. Jakob Schmitt recht herzlich.

LEBENSLAUF

Am 24. Mai 1950 wurde ich, Gudrun Elisabeth Nebinger, geb. Weituschat, als älteste Tochter des Maschinenschlossers August Weituschat und seiner Ehefrau Liselotte, geb. August, in Nordhausen/Harz geboren. Nach meiner Einschulung 1956 an der Volksschule Nordhausen und unserer Flucht 1957 in die Bundesrepublik, besuchte ich die Lagerschulen in Uelzen, Weinsberg, Balingen, Hechingen, Haid und St. Johann.
Von 1961 bis 1967 war ich Schülerin im neusprachlichen Zug des Isolde-Kurz-Mädchengymnasiums in Reutlingen.
Am 7. 9. 1967 wechselte ich an den musisch-naturwissenschaftlichen Aufbauzug des Johannes-Kepler-Gymnasiums Reutlingen über, wo ich am 27. 6. 1970 mein Fachabitur ablegte.
Am 25. 3. 1971 bestand ich die Ergänzungsprüfung zur Erlangung der allgemeinen Hochschulreife am Oberschulamt Nordwürttemberg in Stuttgart.

Nach einem Vorsemester im Studienfach Chemie nahm ich im Wintersemester 1971/72 mein Studium der Medizin an der Universität Tübingen auf.
Am 6. 10. 1972 legte ich die naturwissenschaftliche, am 5. 9. 1974 die ärztliche Vorprüfung ab. Nachdem ich am 21. 4. 1976 den ersten und am 5. 4. 1978 den zweiten Abschnitt des medizinischen Staatsexamens bestanden hatte, begann ich am 17. 4. 1978 mein Internatsjahr. Im praktischen Jahr lernte ich an der Chirurgischen Universitätsklinik, der Medizinischen Universitätsklinik und der Universitätskinderklinik Tübingen, um am 19. 4. 1979 den schriftlichen und am 2. 5. 1979 den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung zu bestehen.

Am 3. 8. 1979 heiratete ich den Studenten der Philologie, Wolfgang Herbert Nebinger.